

Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, Н.Д. МЖАВАНАДЗЕ,
Э.А. КЛИМЕНТОВА, С.А. ИСАКОВ, А.Н. РЯБКОВ, Р.М. ВОРОНИН



**ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ВНУТРЕННЕГО
КАСКАДА КОАГУЛЯЦИИ И ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ТРОМБОТИЧЕСКИЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ**

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»,
Российская Федерация

Современная сосудистая хирургия располагает различными вариантами проведения открытых и чрескожных эндоваскулярных вмешательств, направленных на лечение пациентов с заболеваниями периферических артерий. Одними из наиболее распространенных осложнений оперативных вмешательств являются тромбозы. По данным разных авторов, послеоперационный тромбоз развивается в 60-90% случаев, особенно при проведении дистальных реконструкций. Основную роль в развитии тромботических осложнений играет свертывающая система крови. Влияние внешнего пути каскада коагуляции на процесс тромбообразования у пациентов с периферическим атеросклерозом широко освещено и исследовано, что способствовало внедрению разнообразных антитромботических препаратов. Внутренний путь всегда рассматривался как менее значимый. В настоящее время внутренний путь вызывает значительный интерес с точки зрения развития тромбозов и патогенеза процессов воспаления. При высоком уровне XI, IX факторов повышается риск тромботических осложнений, разработаны их новейшие ингибиторы. XII и VIII факторы изучены недостаточно. Не менее важную роль в развитии тромбоза играют гемостатические маркеры дисфункции эндотелия, такие как фактор фон Виллебранда (ФВ), ингибитор активатора плазминогена-1 (ПАИ-1), протеин С (ПрС) и его эндотелиальный рецептор. Изменения гемостатических маркеров дисфункции эндотелия в послеоперационном периоде — повышение ФВ и ПАИ-1 и дефицит ПрС — играют значительную роль в развитии тромботических осложнений и могут определять проходимость сосудистых реконструкций. Дальнейшее изучение в этом направлении позволит определить предикторы тромботических осложнений и разработать алгоритмы оптимальной антитромботической терапии.

Ключевые слова: атеросклероз, внутренний каскад коагуляции, гемостатические маркеры дисфункции эндотелия, тромботические осложнения, антитромботическая терапия

Modern vascular surgery has various options for performing open and percutaneous endovascular interventions aimed to treat patients with peripheral arterial disease. One of the most common complications of surgical interventions is thrombosis. According to different authors' data, postoperative thrombosis develops in 60-90% of cases, especially when performing distal reconstructions. The coagulating blood system plays the main role in the development of thrombotic complications. The effect of the extrinsic pathway of the coagulation cascade on the process of thrombus formation in patients with peripheral atherosclerosis is widely covered and investigated, which facilitated the introduction of a variety of antithrombotic drugs. The intrinsic pathway has always been considered less important. Nowadays, the internal pathway is of considerable interest from the point of view of the development of thromboses and the pathogenesis of inflammatory processes. With a high level of XI, IX factors, the risk of thrombotic complications increases, their newest inhibitors have been developed. XII and VIII factors are not well understood. No less important role in the development of thrombosis belongs to haemostatic markers of endothelial dysfunction, such as von Willebrand factor (WF), plasminogenactivator inhibitor-1 (PAI-1), protein C (PRC) and its endothelial receptor. Changes in hemostatic markers of the endothelial dysfunction in the postoperative period, such as an increased PV and PAI-1 and deficiency of PRC, play a significant role in the development of thrombotic complications and may determine the patency of vascular reconstructions. Further study in this direction permits to establish the predictors of thrombotic complications and to develop algorithms for optimal antithrombotic therapy.

Keywords: atherosclerosis, intrinsic coagulation pathway, hemostatic markers of endothelial dysfunction, thrombotic complications, antithrombotic therapy

Novosti Khirurgii. 2017 Nov-Dec; Vol 25 (6): 643-654

Impact of Intrinsic Coagulation Pathway Factors Activity and Hemostatic Markers of Endothelial Dysfunction on Thrombotic Complications in Patients with Atherosclerotic Peripheral Arterial Disease
R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, N.D. Mzhavanadze, E.A. Klimentova, S.A. Isakov, A.N. Ryabkov, R.M. Voronin

Введение

Распространенность заболеваний атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) составляет 2-10% от общей численности населения, достигая 15-20% у лиц старше 70 лет [1]. В одном из последних крупных метаанализов [2], включавшем данные 35 публикаций, было выявлено преобладание (91%) IC стадии ОААНК по Рутерфорду (соответствует II Б стадии заболевания по Фонтейну-Покровскому). У 21% из этих больных затем диагностировалась критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), а у 4-27% в дальнейшем была произведена ампутация [2]. Наибольшего результата у пациентов с ОААНК позволяет достичь хирургическое лечение, которое обеспечивает реваскуляризирующий эффект, но не устраняет основную причину заболевания [3].

Результаты реваскуляризирующих сосудистых операций впечатляют, однако проблема послеоперационных осложнений продолжает оставаться актуальной. Одними из наиболее распространенных осложнений являются тромбозы [3]. По данным разных авторов, послеоперационный тромбоз развивается в 60-90% случаев, особенно при проведении дистальных реконструкций [4, 5]. В течение первого года тромбируются до 25% аутовенозных шунтов и до 50% синтетических протезов бедренно-подколенного сегмента [6]. В послеоперационном периоде причинами тромбоза являются погрешности в хирургической технике и тактике — нарушение геометрии сосудистого анастомоза, недооценка состояния путей притока и оттока, неправильный объем реконструктивной операции, рестеноз зоны реконструкции вследствие гиперплазии неоинтимы, а также тромбоэмболии из проксимальных отделов, общие гемодинамические нарушения и нарушения свертывающей системы крови [7].

Система гемостаза и тромботические осложнения

Основную роль в развитии тромботических осложнений играет свертывающая система крови. Влияние внешнего пути каскада коагуляции на свертывающие свойства крови и процессы тромбообразования у пациентов с периферическим атеросклерозом широко освещены и исследованы, что способствовало внедрению разнообразных антитромботических препаратов в ангиологию и сосудистую хирургию. Связь внутреннего пути каскада коагуляции с позиций тромботических осложнений у пациентов с указанной патологией изучена недостаточно,

результаты проведенных исследований противоречивы. Факторы внешнего пути каскада коагуляции обеспечивают начальное формирование тромба, а факторы внутреннего пути способствуют его стабилизации [8]. Внутренний путь обычно представляет собой последовательность протеолитических реакций, которые берут свое начало с активации XII фактора на заряженной поверхности. Отрицательно заряженная поверхность коллагена субэндотелия и поверхность активированных тромбоцитов являются высокоаффинными для XII фактора и высокомолекулярного кининогена, находящегося в комплексе с прекалликреином и XI фактором. Этот комплекс называется контактной системой. Спонтанно активированный XII фактор путем конформационных изменений превращается в α -XIIa-фактор, который стимулирует образование фермента калликреина в результате реакции ограниченного протеолиза [9]. Последний по принципу положительной обратной связи усиливает активацию XII фактора, превращая его в сериновую протеиназу β -XIIa. β -XIIa активирует XI фактор. Активаторами XI фактора могут быть также тромбин, плазмин и XIa фактор. Многие авторы полагают, что активация XI фактора является центральным местом в стимулировании внутреннего механизма свертывания крови. XIa фактор превращает IX фактор в IXa фактор в присутствии ионов кальция. При этом гидролизуются те же пептидные связи, которые гидролизуются комплексом VIIa — Тканевой фактор. Тем самым усиливается генерация тромбина, активирующего V и VIII факторы. Продолжается внутренний путь активацией X фактора, в осуществлении которой важную роль играют фосфолипиды мембраны тромбоцитов и ионы кальция. После образования Xa фактора внешний и внутренний пути сходятся. Активация X фактора через внутренний путь в 50 раз эффективнее, чем через внешний. Xa фактор превращает протромбин в тромбин в присутствии кофактора Va, в последующем тромбин преобразует фибриноген в фибрин [9]. Доказано повышение активности XI, IX и VIII факторов внутреннего каскада коагуляции у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО), об их связи с артериальным тромбозом складывается неопределенное мнение [10]. Хотя известно, что при контакте биоматериала протеза с кровью возрастает концентрация факторов внутреннего пути свертывания крови. Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что внутренний путь свертывания играет важнейшую роль в иммунитете и процессах воспаления [11].

ХII фактор

О вкладе ХII фактора (фактора контактной активации, фактора Хагемана) в развитие артериальных тромбозов получены противоречивые данные. Хотя ХII фактор входит в состав контактной системы, его участие в системе гемостаза не является значимым, так как у людей с дефицитом ХII фактора не развиваются геморрагические осложнения. Многие годы больше рассматривались не протромботические, а анти-тромботические свойства ХII фактора в связи с его участием в процессе активации фибринолиза, были описаны случаи развития венозного и артериального тромбозов, а также инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с его дефицитом [12]. Дальнейшие исследования показали, что развитие тромботических осложнений обусловлено не столько дефицитом, сколько присутствием других факторов риска тромбоза — беременности, послеродового периода, оперативного вмешательства, травмы, наличия внутривенного катетера, дефицита антитромбина, болезни Бюркера и других [13]. Учеными из Швейцарии и Дании не было обнаружено корреляции между дефицитом ХII фактора и развитием тромботических осложнений [14]. Уровень ХII фактора не влияет на тяжесть и стадию заболеваний периферических артерий [15]. В связи с возникшими противоречиями исследования активности ХII фактора были дополнены животными моделями. При моделировании тромбоза средней мозговой артерии у дефицитных по ХII фактору мышей в ее просвет на 1 час помещали нить, добиваясь уменьшения регионального кровотока на 90% [16]. Степень повреждения головного мозга была на 50% меньше по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о сниженном тромбообразовании у опытной группы мышей. Время свертывания крови было сопоставимо в обеих группах [16]. Дальнейшее введение человеческого ХII фактора опытной группе нормализовало активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и восстанавливало восприимчивость к ишемии [16]. Изучение ХII фактора позволит преодолеть возникшие противоречия относительно риска тромботических осложнений, так как отсутствие геморрагических осложнений при дефиците ХII фактора делает его привлекательной целью для создания нового анти-тромботического препарата.

ХI фактор

ХI фактор (предшественник плазменного тромбопластина, фактор Розенталя), кроме участия в каскаде внутреннего пути свертывания,

косвенно участвует в ингибировании процессов фибринолиза. Образовавшийся тромбин, во-первых, сам приводит к активации ХI фактора, замыкая своеобразный цикл своей генерации, во-вторых, активирует тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (ТАФИ), который реализует свою функцию путем удаления С-концевых остатков лизина от фибрина для защиты последнего от плазмина. Этот механизм был продемонстрирован в эксперименте на кроликах [17]. После моделирования тромбоза яремной вены и применения антител к ХI фактору было отмечено двукратное усиление фибринолиза, а совместное ингибирование ХI фактора и ТАФИ не произвело значимого эффекта на сформированный тромб [17]. Интересен и тот факт, что дефицит протеина С (ПрС), естественного антикоагулянта, приводил к внутриутробной гибели исследуемых мышей от коагулопатии, схожей с молниеносной пурпурой, тогда как при сочетании его с дефицитом ХI фактора коагулопатии не развивалось и мыши выживали [18]. Артериальный тромбоз был рассмотрен на примере острого коронарного синдрома. Уровень ХI фактора был повышен у 24% пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и у 8% с нестабильной стенокардией, выявлена взаимосвязь с уровнем триглицеридов, холестерина и наличием ожирения [19]. Тем не менее, нельзя говорить о протективном эффекте дефицита ХI фактора в отношении ИМ, но не в отношении ишемического инсульта, что было подтверждено израильскими учеными. Это объясняется особенностями церебрального сосудистого русла, структурой эндотелия и его взаимодействия с другими клетками и компонентами крови. В мембране этих эндотелиоцитов находится особый белок АβPP, обладающий фибринолитической активностью [20].

Предложены несколько видов ингибиторов ХI фактора, потенциально способных в будущем стать новыми эффективными антикоагулянтами. Разработан препарат, представляющий собой олигонуклеотид, снижающий активность ХI фактора. При профилактике ВТЭО у пациентов после эндопротезирования коленного сустава отмечена его высокая эффективность по сравнению со стандартной профилактической дозой эноксапарина без увеличения риска геморрагических осложнений. Сульфатированный пентагаллилгликозид — другой высокоселективный аллостерический ингибитор ХI фактора, отличающийся простотой производства. ХI фактор имеет 2 участка, с которыми в норме связывается гепарин — домен А3 тяжелой цепи и каталитический домен, с которым и связывается новый препарат [21].

IX фактор

IX фактор (антигемофильный глобулин В, фактор Кристмаса) — витамин-К-зависимая протеаза, играющая ведущую роль во внутреннем пути коагуляции. Врожденный дефицит IX фактора известен под названием гемофилия В. IXa фактор может быть продуктом не только внутреннего каскада коагуляции, активируясь XIa фактором, но и внешнего — с помощью тканевого и VIIa факторов в присутствии катионов кальция. В связи с этим его ингибирование способно значительно ослабить влияние внутреннего пути на процесс гемостаза. В опыте на кроликах была проведена аортотомия с последующей аллопластикой заплатой из политетрафторэтилена. Исследовалась реакция системы гемостаза на введение гепарина и ингибитора IX фактора. Не было замечено тромботических осложнений в обеих группах, но при применении гепарина наблюдалась большая кровопотеря и увеличение времени первичного гемостаза [22]. Голландскими учеными доказано, что при дефиците IX на 80% снижается смертность от ишемической болезни сердца и частота развития ИМ и тромбоза в местах разрыва атеросклеротической бляшки [23]. В исследовании N.M. Heikal et al. каждое увеличение активности IX фактора на 1% увеличивает риск артериального тромбоза на 3% [24].

Разработано несколько видов препаратов, снижающих активность IX фактора: моноклональные антитела к IX фактору, синтетические конкурентные ингибиторы, оральные ингибиторы и РНК-аптамеры. Синтетические конкурентные ингибиторы блокируют активный центр IXa фактора и его способность связываться с тромбоцитами. Эти препараты еще не прошли клинические испытания. Моноклональные антитела представляют собой человеческие иммуноглобулины G, дополненные иммуноглобулинами мыши и направленные против Glk домена IX фактора. Они завершили первую фазу клинических испытаний, была определена их фармакокинетика и фармакодинамика. Отмечено дозозависимое влияние на время свертывания с максимальным эффектом после 50 минут внутривенной инфузии. Оценка безопасности их применения требует дополнительных исследований. РНК-аптамеры — короткие олигонуклеотиды, которые способны образовывать конформации, позволяющие им нарушать активацию X фактора IXa факторами активацию IX фактора VIIa фактором. Доклинические исследования показали высокую селективность РНК-аптамеров. Разработан эффективный антидот, блокирующий действие

РНК-аптамеров в течение 5 минут после введения. Препарат прошел первую фазу клинических испытаний, выявлено дозозависимое влияние на АЧТВ. Оральные ингибиторы частично подавляют активность IX фактора и незначительно — VII, X, XI и XIII факторов. В первой фазе клинических испытаний показана высокая безопасность у данной группы ингибиторов [25].

VIII фактор

VIII фактор (антигемофильный глобулин А) — β_2 -глобулин, состоящий из 6 субъединиц и 2 цепей. Недавно было обнаружено, что он вырабатывается не только в синусоидных эндотелиальных клетках печени, но и во внепеченочном эндотелии (эндотелиальные клетки почек, селезенки, легких). Выработка VIII фактора эндотелием зависит от скорости кровотока в сосудистом русле. Чем меньше скорость кровотока, тем больше фактора вырабатывается. 95% молекул VIII фактора циркулирует в крови в комплексе с фактором фон Виллебранда (ФВ), который защищает его от инактивации ПрС. Врожденный дефицит VIII фактора называется гемофилией А, приводящей к существенным геморрагическим осложнениям [26]. Риск артериального тромбоза повышается при сочетании гипергомоцистеинемии и повышенной концентрации VIII фактора [27]. В эксперименте на бабуинах был создан артерио-венозный шунт для оценки тромботических осложнений. В опытной группе, которой вводился ингибитор VIII фактора, наблюдалось уменьшение числа тромбозов, причем препарат сохранял свою эффективность в течение недели. Данный препарат уменьшал активность VIII фактора максимум на 40%, что отразилось на количестве геморрагических осложнений, не выявленных в данном исследовании [28]. P.W. Kamphuisen et al. предположили, что уровень VIII фактора > 123 МЕ/дл может быть причиной 4% всех случаев артериальных тромбозов [29]. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании Progetto Lombardo Athero-Trombosi участвовало 953 пациента с повышенным уровнем VIII фактора, антигена ФВ, фибриногена, лейкоцитов. Оценивался вклад этих показателей в развитие и прогрессирование ишемии в различных сосудистых бассейнах. У пациентов с ИМ наблюдался высокий уровень VIII фактора и фибриногена. В группе пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку, отмечены повышенная концентрация VIII фактора и наличие лейкоцитоза. У больных с заболеваниями периферических артерий был

повышен уровень VIII фактора, снижен фибриноген, антитромбин III, ПрС и VII фактор после монофакторного анализа. При мультифакторном анализе наблюдалась только отрицательная корреляция с уровнем фибриногена [30]. В другом исследовании изучалось влияние гомоцистеина, фибриногена, VIII фактора, резистентности V фактора к ПрС на развитие тромботических осложнений после чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики (ЧТБА) периферических артерий. Значимым было признано влияние только совокупности этих факторов [31].

Гемостатические маркеры эндотелия и тромботические осложнения

Большое значение в поддержании баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови имеет эндотелий и его метаболиты. Все факторы, секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе и тромбозе, можно разделить на две группы — протромбогенные и атромбогенные. К антитромбогенным относятся циклический простагландин, тканевой активатор плазминогена (ТАП), тромбомодулин (ТМ), оксид азота (II) (NO), ингибитор тканевого пути свертывания, гепариноподобные структуры (гепарансульфат, дерматансульфат), к протромбогенным — ФВ, ингибиторы активатора плазминогена (ПАИ-1), тромбосан А2, факторы активации тромбоцитов, аденозиндифосфорная кислота. В норме атромбогенные факторы сосудистой стенки ингибируют тромбогенез, инактивируют прокоагулянты, активируют фибринолиз, тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, но не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, таким образом, ограничивают процесс тромбообразования. Во время оперативного вмешательства происходит неизбежное травмирование эндотелия, приводящее к его дисфункции. К основным маркерам дисфункции эндотелия, непосредственным образом участвующим в гемостазе, относятся NO, ТАП, ФВ, фактор свертывания VIII и ПАИ-1. Помимо указанных факторов, важнейшую роль в гемостазе играют рецепторы ПрС эндотелиальных клеток (ЭРПС) [32].

Фактор фон Виллебранда

ФВ — мультимерный адгезионный гликопротеин, синтезирующийся в эндоплазматическом ретикулуме и модифицирующийся в аппарате Гольджи эндотелиоцитов, мегакариоцитов и в α -гранулах тромбоцитов. В процессе гемостаза он выполняет три функции.

Во-первых, способствует адгезии тромбоцитов через рецептор гликопротеин Ib-V-XI к обнажившемуся коллагену субэндотелия в местах высоких напряжений сдвига. Во-вторых, в плазме крови ФВ образует комплекс с VIII фактором, что стабилизирует последний и защищает от протеолиза ПрС. В-третьих, понижение концентрации ФВ приводит к усилению ангиогенеза [33].

Болезнь фон Виллебранда — наследственное заболевание, характеризующееся возникновением эпизодических спонтанных кровотечений. Причиной кровотечений служит вызванный дефицитом ФВ протеолиз VIII фактора [34]. Распространенность артериального тромбоза у пациентов с болезнью фон Виллебранда изучалась Y.V. Sanders et al. [35]. В исследовании принимали участие 635 пациентов, за контроль брали общую частоту развития артериальных тромботических осложнений в популяции. У 8 (1,26%) пациентов было отмечено более одного артериального тромботического осложнения. Не было выявлено ни одного случая атеросклероза периферических артерий. Авторы предполагают, что при дефиците ФВ риск артериального тромбоза снижается на 35-67% по сравнению с общей популяцией. Неясно, что служит причиной данного явления — склонность данных пациентов к гипокоагуляции или снижение развития атеросклероза. Сопутствующее снижение концентрации VIII фактора является значимым в отношении развития артериальных тромботических осложнений только при достижении уровня менее 1%, что встречается только при тяжелых формах гемофилии А [35].

Y. Du et al. [36] измеряли уровень ФВ у 78 пациентов с сочетанием ОААНК и сахарного диабета 2 типа, которым позже проводилась ЧТБА. 29 пациентов имели II Б стадию заболевания по Фонтейну-Покровскому, 49 — III стадию. Забор крови производился из кубитальной вены и бедренной артерии. Дополнительно до и сразу после процедуры бралась кровь из артерий в зоне ишемии. Первичные показатели ФВ были выше в исследуемой группе по сравнению с группой контроля, причем наибольшими в зоне ишемии, чем в крови из других источников. Уровень ФВ в зоне ишемии повысился сразу после оперативного вмешательства и достиг максимального значения в течение 24 часов, возвратился к исходному в течение 7 дней. Еще через 7 дней уровень ФВ стал ниже исходного [36]. Интересен тот факт, что степень дисфункции эндотелия относительно концентрации ФВ может определяться только при анализе по-

следнего непосредственно в зоне поражения. По данным K.R. Woodburn et al. [37] уровень ФВ в артерии после ангиопластики оставался повышенным в течение 7 дней, тогда как его уровень в венозной крови не менялся в течение 4 месяцев [37]. Влияние концентрации ФВ и эндотелина-1 на процесс рестеноза изучалось Н. Yang et al. [38]. В исследование вошел 61 пациент с атеросклерозом сонных артерий. Измерения показателей проводились до и через 2 недели, 6 месяцев и 12 месяцев после стентирования внутренней сонной артерии. У 14 пациентов в послеоперационном периоде был выявлен рестеноз (у 3 из них более 50%), не сопровождавшийся клинической симптоматикой и не требовавший повторных вмешательств. Концентрация ФВ и эндотелина-1 у данных пациентов была выше по сравнению с остальными пациентами в течение 6 месяцев, снижаясь до исходного уровня только через 12 месяцев после процедуры. Показатели 47 пациентов без рестенозирования вернулись к исходным значениям через 2 недели после вмешательства [38].

Доклинические и клинические испытания проходит новая группа препаратов — ингибиторов ФВ. Антитела 82D6A3 блокируют способность ФВ связываться с коллагеном сосудистой стенки. Доказана высокая антитромботическая активность в эксперименте на бабуинах. Антитела AJvW2, AJW 200, 6B4 и h6B4 препятствуют связи ФВ с тромбоцитом, блокируя домен A1 ФВ. AJW 200 был также исследован на здоровых добровольцах, геморрагических осложнений не выявлено. ARC 1779 — аптамер, связывающийся с доменом A1 ФВ [39]. Его антитромботический эффект дополняется повышением количества тромбоцитов у пациентов с тромбоцитопенической пурпурой благодаря блокированию спонтанной ФВ-зависимой агрегации тромбоцитов и препятствует тромбоцитопении у пациентов с болезнью фон Виллебранда 2B типа. Согласно последним исследованиям, ARC 1779 снижает эмболизацию у пациентов при проведении каротидной эндартерэктомии [39]. Препарат ALX-0081 блокирует участки ФВ, посредством которых он связывается с GPIIb α -рецепторами тромбоцита. Его эффективность доказана на животных моделях и у пациентов с чрескожными коронарными вмешательствами. Разработан и рекомбинантный препарат ADAMTS-13, оказавший положительный эффект в отношении тромбоза при эксперименте на мышах. Все новые препараты превосходят имеющиеся на рынке как в отношении антитромботического эффекта, так и геморрагических осложнений [39].

Ингибитор активатора плазминогена

ПАИ-1, входящий в семейство ингибиторов сериновых протеиназ, представляет собой одноцепочечный гликозилированный полипептид. Синтез же ПАИ-1 происходит в клетках различных типов — в гепатоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках, моноцитах и макрофагах. При травме сосудистой стенки уровень ПАИ-1 в плазме увеличивается в 10 раз из-за активации тромбоцитов. В зоне травмы ингибируются ТАП и урокиназный активатор плазминогена (УАП), нарушается процесс фибринолиза. Другой функцией ПАИ-1 является управление миграцией гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. ПАИ-1 образует комплекс с УАП, рецептором УАП, липопротеидом низкой плотности, рецептор-ассоциированным белком-1 и интегрином. Данный комплекс запускает непрерывный цикл реакций, приводящих к миграции миоцитов и образованию неоинтимы [40].

При атеросклерозе повышенные концентрации ПАИ-1 отрицательно сказываются на формировании атеросклеротических бляшек. ПАИ-1 приводит к образованию тонких покрышек, ингибируя рецептор УАП и миграцию клеток. Бляшка с тонкой покрышкой неустойчива и легко повреждается, что может привести к развитию тромботических осложнений [41]. Уровень ПАИ-1 обратно коррелирует с показателем лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ОААНК [42].

J. Björck et al. [43] интересовались изменением активности ПАИ-1 в периоперационном периоде. В исследование были включены 32 пациента с критической ишемией нижних конечностей. 20 из них были проведены эндоваскулярные вмешательства, 6 — открытые операции, 3 — тромболитическая терапия и 3 — консервативное лечение. В результате уровень ПАИ-1 повысился у 10 пациентов в 1-й день, у 3 пациентов на 6-й день и у 5 пациентов на 30-й день после оперативного вмешательства. В среднем у данной группы уровень ПАИ-1 начал снижаться с 6-го дня. Взаимосвязи уровня ПАИ-1 с видом лечения выявлено не было [43].

Послеоперационный уровень ПАИ-1, по данным некоторых авторов, может служить критерием диагностики рестеноза у пациентов, перенесших ЧТБА. Отмечено, что высокие значения ПАИ-1 через 24-48 часов после данных процедур в дальнейшем коррелировали с повышенным риском рестеноза [44]. В другом, более объемном исследовании, из всех определяемых эндотелиальных гемостатических факторов (ФВ, ТМ, ТПА, ТФ) только взаимосвязь ТФ с

риском рестеноза была признана статистически значимой [45].

Протеин С

ПрС — витамин-К-зависимый гликопротеин, который является основным физиологическим антикоагулянтом. Он синтезируется гепатоцитами в печени в виде полипептидной цепи. По аминокислотной последовательности и структуре ПрС высокоомологичен тромбину и другим витамин-К-зависимым коагуляционным факторам: фVII, фIX, фX. ПрС связывается с ЭРПС к ПрС, где активируется тромбин-тромбомодулиновым комплексом. Активный ПрС реализует антикоагулянтный эффект, расщепляя Va и VIIIa факторы свертывания крови. Кофактор ПрС — протеин S — способен многократно усилить данный эффект. Установлено, что распределение ЭРПС и ТМ на клетках разных тканей является неодинаковым. Высокие уровни ЭРПС находятся на поверхности эндотелия больших сосудов, тогда как ТМ — больше на эндотелии малых. В плазме некоторых людей определяется растворимая форма рецептора к ПрС (рЭРПС), которая отличается от обычного рецептора отсутствием трансмембранного домена и цитоплазматического «хвоста». рЭРПС имеет схожее сродство к ПрС и активированному ПрС, как и ЭРПС, однако подавляет антикоагулянтную активность ПрС, блокируя его способность связываться с фосфолипидной поверхностью [46].

Цитопротективные эффекты ПрС проявляются через рецепторы ЭРПС и PAR-1. Противовоспалительное действие ПрС связано с ингибированием высвобождения медиаторов воспаления (фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β) и регулированием сосудистых молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин), что уменьшает тем самым адгезию лейкоцитов и тканевую инфильтрацию и ограничивает повреждение ткани. Модулируя экспрессию генов, ПрС регулирует противовоспалительную и антиапоптозную активность. Стабилизирование эндотелиального барьера осуществляется через регулирование образования сфингозин-1-фосфата при помощи сфингозинкиназы. Сфингозин-1-фосфат в дальнейшем через рецептор S1P1 уменьшает эндотелиальную проницаемость и стабилизирует клеточный цитоскелет [46].

Разведение ПрС с ЭРПС приводит к его высвобождению в плазму, где он инактивируется рядом ингибиторов: ингибитором протеиназы α_1 , ПАИ-1, ингибитором ПрС [46].

В популяции дефицит ПрС составляет 0,2–0,4%, дефицит протеина S — 0,2%, резистент-

ности к ПрС (Лейденская мутация) — 4–5%. В исследование В.К. Mahmoodi et al. вошли 552 пациента, 35 % из них имели дефицит протеина S, 39% — ПрС и 26% — антитромбин III. Тромботические осложнения возникли у 0,34% дефицитных пациентов и у 0,19% пациентов группы контроля. Риск тромботических осложнений при дефиците ПрС увеличивается в 6,9 раза, протеина S — в 4,6 раза и антитромбина III — в 1,1 раза, и развиваются они в среднем на 11 лет раньше по сравнению с общей популяцией. При неясной причине артериальных тромбозов авторы предлагают исследовать данные показатели для подбора адекватной антикоагулянтной терапии [47].

Н. Komai et al. интересовала взаимосвязь активности ПрС и протеина S с тромботическими осложнениями. В исследовании приняли участие 95 пациентов с ОААНК, 51 из них имел КИНК. В 65 случаях было произведено шунтирование артерий бедренно-подколенного сегмента. Активность ПрС была снижена у 18,8% пациентов, протеина S — у 16,7%. Результаты в отношении тромботических осложнений у данных пациентов были хуже, а частота тромбозов и ампутаций выше по сравнению с остальными пациентами [48]. Этими же авторами доказано, что дефицит ПрС и протеина S более выражен у пациентов с КИНК и связан с более быстрым прогрессированием ОААНК [49].

Склонность к гиперкоагуляции, в том числе при дефиците ПрС и протеина S, отрицательно влияет на проходимость шунтов в долгосрочном периоде. Из 456 пациентов, которым выполнили инфраингвинальные шунтирования, у 57 отмечалась склонность к гиперкоагуляции. Проходимость шунтов у данной группы пациентов была снижена (28 \pm 7% против 35 \pm 5%) (как первичная (37 \pm 7% против 45 \pm 6%), так и вторичная (41 \pm 7% против 53 \pm 6%)). Ампутации были произведены у 45% пациентов с гиперкоагуляцией, а их выживаемость составила 61% против 33% и 74% остальных пациентов соответственно [50].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день имеется недостаточное количество данных касательно влияния факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия на тромботические осложнения у пациентов с ОААНК. Возможно, факторы внутреннего каскада коагуляции могут служить привлекательной мишенью для будущих эффективных и безопасных анти-тромботических средств. Так, ингибирование

XII фактора характеризуется отсутствием геморрагических осложнений. Доказано увеличение риска тромботических осложнений при системном атеросклерозе у лиц с повышенным уровнем XI фактора, несколько его ингибиторов в настоящее время уже проходят последний этап клинических исследований. Схожий эффект вызывает повышенная активность IX фактора, среди всех факторов внутреннего каскада коагуляции он обладает наибольшей вариацией ингибиторов, находящихся на разных этапах клинических и доклинических исследований. Больше всего данных, хоть и имеющих противоречивый характер, касательно тромботических осложнений при заболеваниях периферических артерий имеется о VIII факторе внутреннего каскада коагуляции. Существуют исследования о проходимости сосудистых реконструкций при ингибировании VIII фактора, проведенные на животных.

Множество работ были посвящены дисфункции эндотелия с позиций выработки NO, про- и противовоспалительных медиаторов, оценке активности тромбоцитов, в то время как роль гемостатических маркеров дисфункции эндотелия остается до конца не изученной. Повышенные уровни ФВ и ИАП-1 свидетельствуют о высоком риске тромбоза и рестеноза после проведения сосудистых реконструкций. Известно, что дефицит ПрС является фактором риска тромботических осложнений. Продолжение исследований в этом направлении позволит разработать алгоритмы индивидуального подбора оптимальной антитромботической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016 Jun;19(2):91-95. doi: 10.1053/j.tvir.2016.04.001.
2. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Mar;51(3):395-403. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022.
3. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg*. 2011 Jun;53(6):1728-37. doi: 10.1016/j.jvs.2011.02.005.
4. Калинин РЕ, Сучков ИА, Пшенников АС, Слепнев АА. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции. *Вестн Иван Мед Акад*. 2013;18(2):18-21.
5. Ашер Э, Покровский АВ, ред. Сосудистая хирургия по Хаймовичу: в 2 т. Т. 1 = Haimovici's Vascular Surgery. 2-е изд. (эл.). Москва, РФ: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012. 646 с.
6. Покровский АВ. Клиническая ангиология: рук в 2 т. Москва, РФ: Медицина; 2004;2. 203 с.
7. Сучков ИА, Пшенников АС, Герасимов АА, Арапов АБ, Камаев АА. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий. *Наука Молодых - Eruditio Juvenum*. 2013;(2):12-19.
8. Kuijpers MJ, van der Meijden PE, Feijge MA, Mattheij NJ, May F, Govers-Riemslog J, et al. Factor XII regulates the pathological process of thrombus formation on ruptured plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Aug;34(8):1674-80. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303315.
9. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000 6 May;355(9215):1627-32. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02225-X.
10. Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, Heckbert SR. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Blood*. 2009 Oct 1;114(14):2878-83. doi: 10.1182/blood-2009-05-219915.
11. Delvaeye M, Conway EM. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2367-74. doi: 10.1182/blood-2009-05-199208.
12. Kuhli C, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C, Hattenbach LO. Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2004 Mar;137(3):459-64.
13. Girolami A, Randi ML, Gavasso S, Lombardi AM, Spiezia F. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2004 Apr;17(2):139-43.
14. Zeerleder S, Schloesser M, Redondo M, Willemin WA, Engel W, Furlan M, et al. Reevaluation of the incidence of thromboembolic complications in congenital factor XII deficiency—a study on 73 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost*. 1999 Oct;82(4):1240-46.
15. Yazdani-Biuki B, Krippel P, Brickmann K, Fuerst F, Langsenlehner U, Paulweber B, et al. The functional promoter polymorphism of the coagulation factor XII gene is not associated with peripheral arterial disease. *Angiology*. 2010 Feb;61(2):211-15. doi: 10.1177/0003319709337305.
16. Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, Schuh K, Pauer HU, Burfeind P, et al. Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med*. 2006 Mar 20;203(3):513-18. doi: 10.1084/jem.20052458.
17. Von dem Borne PA, Cox LM, Bouma BN. Factor XI enhances fibrin generation and inhibits fibrinolysis in a coagulation model initiated by surface-coated tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006 Jun;17(4):251-57.
18. Chan JCY, Ganopoulos JG, Cornelissen I, Suckow MA, Sandoval-Cooper MJ, Brown EC, et al. The characterization of mice with a targeted combined deficiency of protein C and factor XI. *Am J Pathol*. 2001 Feb;158(2):469-79. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63989-2.
19. Minnema MC, Peters RJ, de Winter R, Lubbers YP, Barzegar S, Bauer KA, et al. Activation of clotting factors XI and IX in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Nov;20(11):2489-93.
20. Yang DT, Flanders MM, Kim H, Rodgers GM.

Elevated factor XI activity levels are associated with an increased odds ratio for cerebrovascular events. *Am J Clin Pathol.* 2006 Sep;126(3):411-15.

21. Smith LM 2nd, Orwat MJ, Hu Z, Han W, Wang C, Rossi KA, et al. Novel phenylalanine derived diamides as Factor XIa inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016 Jan 15;26(2):472-78. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.11.089.

22. Spanier TB, Oz MC, Madigan JD, Rose EA, Stern DM, Nowygrod R, et al. Selective anticoagulation with active site blocked factor IXa in synthetic patch vascular repair results in decreased blood loss and operative time. *ASAIO J.* 1997 Sep-Oct;43(5):M526-30.

23. Rosendaal FR, Briët E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol.* 1990 Aug;75(4):525-30.

24. Heikal NM, Murphy KK, Crist RA, Wilson AR, Rodgers GM, Smock KJ. Elevated factor IX activity is associated with an increased odds ratio for both arterial and venous thrombotic events. *Am J Clin Pathol.* 2013 Nov;140(5):680-85. doi: 10.1309/AJCPAGOR4Q2II-KUG.

25. Howard EL, Becker KC, Rusconi CP, Becker RC. Factor IXa inhibitors as novel anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Apr;27(4):722-27.

26. Zanolini D, Merlin S, Feola M, Ranaldo G, Amoruso A, Gaidano G, et al. Extrahepatic sources of factor VIII potentially contribute to the coagulation cascade correcting the bleeding phenotype of mice with hemophilia A. *Haematologica.* 2015 Jul;100(7):881-92. doi: 10.3324/haematol.2014.123117.

27. Lijfering WM, Veeger NJ, Brouwer JL, van der Meer J. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinemic subjects may be a result of elevated factor VIII levels. *Haematologica.* 2007 Dec;92(12):1703-6.

28. Jacquemin M, Stassen JM, Saint-Remy JM, Verhamme P, Lavend'homme R, VanderElst L, et al. A human monoclonal antibody inhibiting partially factor VIII activity reduces thrombus growth in baboons. *J Thromb Haemost.* 2009 Mar;7(3):429-37. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03271.x.

29. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2012 Jun;157(6):653-63. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09134.x.

30. Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, de Gaetano G, et al. The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12(9):1063-70.

31. Sartori M, Conti E, Favaretto E, Frascaro M, Legnani C, Palareti G. Thrombotic risk factors and cardiovascular events after endovascular intervention for peripheral arterial disease. Thrombotic risk factors and cardiovascular events after endovascular intervention for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Dec;42(6):817-23. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.08.016.

32. Бабичев АВ. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. *Педиатр.* 2013; 4(1):122-27.

33. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015 Oct 19;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.

34. Лихачева ЕА, Полянская ТЮ, Заренко ВЮ. Международные опыт диагностики болезни Виллебранда. *Гематология и Транфузиология.* 2013;

58(4):45-49.

35. Sanders YV, Eikenboom J, de Wee EM, van der Bom JG, Cnossen MH, Degenaar-Dujardin ME, et al. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2013 May;11(5):845-54. doi: 10.1111/jth.12194.

36. Du Y, Wang F, Qi H, Ding H, Hou L, Gao Q, et al. Effects of percutaneous lower-extremity arterial interventions on endothelial function and inflammation response in patients with both type 2 diabetes and lower-extremity peripheral arterial disease. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(7):8115-21.

37. Woodburn KR, Rumley A, Lowe GD, Pollock JG. Fibrinogen and markers of fibrinolysis and endothelial damage following resolution of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995 Oct;10(3):272-78. doi: 10.1016/S1078-5884(05)80042-5.

38. Yang H, Xu JX, Kong XZ, Ren ZG, Xia ZY, Qu HQ, et al. Relations between plasma von Willebrand factor or endothelin-1 and restenosis following carotid artery stenting. *Med Princ Pract.* 2012;21:538-42. doi: 10.1159/000337940.

39. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. von Willebrand factor: an emerging target in stroke therapy. *Stroke.* 2012 Feb;43(2):599-606. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628867.

40. Yildiz SY, Kuru P, Oner ET, Agirbasli M. Functional stability of plasminogen activator inhibitor-1. *Sci World J.* 2014;2014:858293. doi: 10.1155/2014/858293.

41. Nikolopoulos GK, Bagos PG, Tsangaris I, Tsiara CG, Kopterides P, Vaiopoulos A, et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Jul;52(7):937-50. doi: 10.1515/cclm-2013-1124.

42. Mota AP, de Castro Santos ME, Lima e Silva Fd, de Carvalho Schachnik NC, de Oliveira Sousa M, das Graças Carvalho M. Hypercoagulability markers in patients with peripheral arterial disease: association to ankle-brachial index. *Angiology.* 2009 Oct-Nov;60(5):529-35. doi: 10.1177/0003319708325444.

43. Björck M, Lepkowska Eriksson M, Bylockd A, Steuer J, Wanhainen A, Carlsson BCL, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and activity decrease after intervention in patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Aug;46(2):214-22.

44. Rayt HS, Merker L, Davies RS. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation following open surgical or percutaneous angioplasty revascularization for symptomatic lower limb chronic ischemia. *Vasc Endovasc Surg.* 2016 Apr;50(3):193-201. doi: 10.1177/1538574416638759.

45. Kotschy D, Kotschy M, Socha P, Masowski L, Kwapisz J, Zuk N, et al. Selected endothelial hemostatic markers in patients with peripheral arterial disease after endovascular revascularization and restenosis formation. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015 Aug 11;69:905-12. [Article in Polish]

46. Макацария АД, Абрамян РА, Хизроева ДХ, Абрамян ГР, Абрамян РР. Система протеина С и патологические состояния организма, в частности в акушерской практике. *Мед Наука Армении НАН РА.* 2013;LIII(4):8-20.

47. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic

events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation*. 2008 Oct 14;118(16):1659-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780759.

48. Komai H, Juri M. Impact of reduced endogenous anti-coagulation protein activity on vascular events of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2009 Apr;28(2):138-43.

49. Komai H, Shindo S, Sato M, Ogino H. Reduced protein c activity might be associated with progression of peripheral arterial disease. *Angiology*. 2015 Jul;66(6):584-87. doi: 10.1177/0003319714544946.

50. Curi MA, Skelly CL, Baldwin ZK, Woo DH, Baron JM, Desai TR, et al. Long-term outcome of infrainguinal bypass grafting in patients with serologically proven hypercoagulability. *J Vasc Surg*. 2003 Feb;37(2):301-6.

REFERENCES

1. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016 Jun;19(2):91-95. doi: 10.1053/j.tvir.2016.04.001.

2. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Mar;51(3):395-403. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022.

3. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg*. 2011 Jun;53(6):1728-37. doi: 10.1016/j.jvs.2011.02.005.

4. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Slepnev AA. Effektivnost' L-arginina v lechenii ateroskleroza arterii nizhnikh konechnostei i profilaktike restenoza zony rekonstruktsii [Efficiency of L-arginine in the treatment of atherosclerosis of the arteries of the lower extremities and the prevention of restenosis of the reconstruction zone]. *Vestn Ivan Med Akad*. 2013;18(2):18-21.

5. Asher E, Pokrovskii AV, red. Sosudistaia khirurgiia po Khaimovichu [Vascular surgery in the manner of Haimovich]: v 2 t. T. 1 = Haimovich's Vascular Surgery. 2-e izd. (el.). Moscow, RF: BINOM. Laboratoriia znani; 2012. 646 p.

6. Pokrovskii AV. Klinicheskaiia angiologiya [Clinical Angiology]: rukv 2 t. Moscow, RF: Meditsina; 2004;2. 203 p.

7. Suchkov IA, Pshennikov AS, Gerasimov AA, Agapov AB, Kamaev AA. Profilaktika restenoza v rekonstruktivnoi khirurgii magistral'nykh arterii [Prevention of restenosis in reconstructive surgery of the main arteries]. *Nauka Molodykh - Eruditio Juvenium*. 2013;(2):12-19.

8. Kuijpers MJ, van der Meijden PE, Feijge MA, Mattheij NJ, May F, Govers-Riemslog J, et al. Factor XII regulates the pathological process of thrombus formation on ruptured plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Aug;34(8):1674-80. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303315.

9. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000 6 May;355(9215):1627-32. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02225-X.

10. Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, Heckbert SR. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology.

Blood. 2009 Oct 1;114(14):2878-83. doi: 10.1182/blood-2009-05-219915.

11. Delvaeye M, Conway EM. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2367-74. doi: 10.1182/blood-2009-05-199208.

12. Kuhli C, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C, Hattenbach LO. Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2004 Mar;137(3):459-64.

13. Girolami A, Randi ML, Gavasso S, Lombardi AM, Spiezia F. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2004 Apr;17(2):139-43.

14. Zeerleder S, Schloesser M, Redondo M, Willemin WA, Engel W, Furlan M, et al. Reevaluation of the incidence of thromboembolic complications in congenital factor XII deficiency—a study on 73 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost*. 1999 Oct;82(4):1240-46.

15. Yazdani-Biuki B, Krippel P, Brickmann K, Fuerst F, Langsenlehner U, Paulweber B, et al. The functional promoter polymorphism of the coagulation factor XII gene is not associated with peripheral arterial disease. *Angiology*. 2010 Feb;61(2):211-15. doi: 10.1177/0003319709337305.

16. Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, Schuh K, Pauer HU, Burfeind P, et al. Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med*. 2006 Mar 20;203(3):513-18. doi: 10.1084/jem.20052458.

17. Von dem Borne PA, Cox LM, Bouma BN. Factor XI enhances fibrin generation and inhibits fibrinolysis in a coagulation model initiated by surface-coated tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006 Jun;17(4):251-57.

18. Chan JCY, Ganopoulos JG, Cornelissen I, Suckow MA, Sandoval-Cooper MJ, Brown EC, et al. The characterization of mice with a targeted combined deficiency of protein C and factor XI. *Am J Pathol*. 2001 Feb;158(2):469-79. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63989-2.

19. Minnema MC, Peters RJ, de Winter R, Lubbers YP, Barzegar S, Bauer KA, et al. Activation of clotting factors XI and IX in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Nov;20(11):2489-93.

20. Yang DT, Flanders MM, Kim H, Rodgers GM. Elevated factor XI activity levels are associated with an increased odds ratio for cerebrovascular events. *Am J Clin Pathol*. 2006 Sep;126(3):411-15.

21. Smith LM 2nd, Orwat MJ, Hu Z, Han W, Wang C, Rossi KA, et al. Novel phenylalanine derived diamides as Factor XIa inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016 Jan 15;26(2):472-78. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.11.089.

22. Spanier TB, Oz MC, Madigan JD, Rose EA, Stern DM, Nowygrod R, et al. Selective anticoagulation with active site blocked factor IXa in synthetic patch vascular repair results in decreased blood loss and operative time. *ASAIO J*. 1997 Sep-Oct;43(5):M526-30.

23. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol*. 1990 Aug;75(4):525-30.

24. Heikal NM, Murphy KK, Crist RA, Wilson AR,

- Rodgers GM, Smock KJ. Elevated factor IX activity is associated with an increased odds ratio for both arterial and venous thrombotic events. *Am J Clin Pathol*. 2013 Nov;140(5):680-85. doi: 10.1309/AJCPAGO-R4Q2IIKUG.
25. Howard EL, Becker KC, Rusconi CP, Becker RC. Factor IXa inhibitors as novel anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Apr;27(4):722-27.
26. Zanolini D, Merlin S, Feola M, Rinaldo G, Amoroso A, Gaidano G, et al. Extrahepatic sources of factor VIII potentially contribute to the coagulation cascade correcting the bleeding phenotype of mice with hemophilia A. *Haematologica*. 2015 Jul;100(7):881-92. doi: 10.3324/haematol.2014.123117.
27. Lijfering WM, Veeger NJ, Brouwer JL, van der Meer J. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinemic subjects may be a result of elevated factor VIII levels. *Haematologica*. 2007 Dec;92(12):1703-6.
28. Jacquemin M, Stassen JM, Saint-Remy JM, Verhamme P, Lavend'homme R, VanderElst L, et al. A human monoclonal antibody inhibiting partially factor VIII activity reduces thrombus growth in baboons. *J Thromb Haemost*. 2009 Mar;7(3):429-37. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03271.x.
29. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2012 Jun;157(6):653-63. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09134.x.
30. Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, de Gaetano G, et al. The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12(9):1063-70.
31. Sartori M, Conti E, Favaretto E, Frascaro M, Legnani C, Palareti G. Thrombotic risk factors and cardiovascular events after endovascular intervention for peripheral arterial disease. Thrombotic risk factors and cardiovascular events after endovascular intervention for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Dec;42(6):817-23. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.08.016.
32. Babichev AV. Rol' endoteliia v mekhanizmaxh gemostaza [The role of the endothelium in the mechanisms of hemostasis]. *Pediatr*. 2013; 4(1):122-27.
33. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Oct 19;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.
34. Likhacheva EA, Polyanskaya TYu., Zorenko VYu. Mezhdunarodnyi opyt diagnostiki bolezni Vildebranda [The diagnosis and treatment of von Willebrand's disease: International experience]. *Gematologiya i Tranfuziologiya*. 2013; 58(4):45-49.
35. Sanders YV, Eikenboom J, de Wee EM, van der Bom JG, Cnossen MH, Degenaar-Dujardin ME, et al. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. *J Thromb Haemost*. 2013 May;11(5):845-54. doi: 10.1111/jth.12194.
36. Du Y, Wang F, Qi H, Ding H, Hou L, Gao Q, et al. Effects of percutaneous lower-extremity arterial interventions on endothelial function and inflammation response in patients with both type 2 diabetes and lower-extremity peripheral arterial disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):8115-21.
37. Woodburn KR, Rumley A, Lowe GD, Pollock JG. Fibrinogen and markers of fibrinolysis and endothelial damage following resolution of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995 Oct;10(3):272-78. doi: 10.1016/S1078-5884(05)80042-5.
38. Yang H, Xu JX, Kong XZ, Ren ZG, Xia ZY, Qu HQ, et al. Relations between plasma von Willebrand factor or endothelin-1 and restenosis following carotid artery stenting. *Med Princ Pract*. 2012;21:538-42. doi: 10.1159/000337940.
39. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. von Willebrand factor: an emerging target in stroke therapy. *Stroke*. 2012 Feb;43(2):599-606. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628867.
40. Yildiz SY, Kuru P, Oner ET, Agirbasli M. Functional stability of plasminogen activator inhibitor-1. *Sci World J*. 2014;2014:858293. doi: 10.1155/2014/858293.
41. Nikolopoulos GK, Bagos PG, Tsangaris I, Tsirara CG, Kopterides P, Vaiopoulos A, et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Jul;52(7):937-50. doi: 10.1515/cclm-2013-1124.
42. Mota AP, de Castro Santos ME, Lima e Silva Fd, de Carvalho Schachnik NC, de Oliveira Sousa M, das Graças Carvalho M. Hypercoagulability markers in patients with peripheral arterial disease: association to ankle-brachial index. *Angiology*. 2009 Oct-Nov;60(5):529-35. doi: 10.1177/0003319708325444.
43. Björck M, Lepkowska Eriksson M, Bylockd A, Steuer J, Wanhainen A, Carlsson BCL, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and activity decrease after intervention in patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 Aug;46(2):214-22.
44. Rayt HS, Merker L, Davies RS. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation following open surgical or percutaneous angioplasty revascularization for symptomatic lower limb chronic ischemia. *Vasc Endovasc Surg*. 2016 Apr;50(3):193-201. doi: 10.1177/1538574416638759.
45. Kotschy D, Kotschy M, Socha P, Masowski L, Kwapisz J, uk N, et al. Selected endothelial hemostatic markers in patients with peripheral arterial disease after endovascular revascularization and restenosis formation. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015 Aug 11;69:905-12. [Article in Polish]
46. Makatsaria AD, Abramian RA, Khizroeva DKh, Abramian GR, Abramian RR. Sistema proteina C i patologicheskie sostoianiia organizma, v chastnosti v akusherskoj praktike [Protein C system and pathological conditions of the body, in particular in obstetrical practice]. *Med Nauka Armenii NAN RA*. 2013;LIII(4):8-20.
47. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation*. 2008 Oct 14;118(16):1659-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780759.
48. Komai H, Juri M. Impact of reduced endogenous anti-coagulation protein activity on vascular events of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2009 Apr;28(2):138-43.
49. Komai H, Shindo S, Sato M, Ogino H. Reduced protein c activity might be associated with progression of peripheral arterial disease. *Angiology*. 2015 Jul;66(6):584-87. doi: 10.1177/0003319714544946.
50. Curi MA, Skelly CL, Baldwin ZK, Woo DH, Baron JM, Desai TR, et al. Long-term outcome of infrainguinal bypass grafting in patients with serologically proven hypercoagulability. *J Vasc Surg*. 2003 Feb;37(2):301-6.

Адрес для корреспонденции

390026, Российская Федерация,
г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9,
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»,
кафедра сердечно-сосудистой,
рентгенэндоваскулярной, оперативной
хирургии и топографической анатомии,
тел.: +7 4912 46-08-03,
e-mail: Suchkov_med@mail.ru
Сучков Игорь Александрович

Address for correspondence

390026, Russian Federation,
Ryazan, Vyisokovoltnaya str., 9,
FSBEE HE "Ryazan State Medical University
named after Academician I.P. Pavlov"
Department of Cardiovascular,
X-ray Endovascular, Operative Surgery
and Topographic Anatomy,
tel.: +7 4912 46-08-03,
e-mail: Suchkov_med@mail.ru
Igor A. Suchkov

Сведения об авторах

Калинин Р.Е., д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Сучков И.А., д.м.н., доцент, проректор по научной работе и инновационному развитию, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Мжаванадзе Н.Д., к.м.н., ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Климентова Э.А., ординатор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Исаков С.А., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Рябков А.Н., д.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Воронин Р.М., д.м.н., доцент, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Information about the authors

Kalinin R.E., MD, Professor, Rector, Head of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy of FSBEE HE "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov".

Suchkov I.A., MD, Associate Professor, Vice-rector for research and innovative development, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy of FSBEE HE "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov".

Mzhavanadze N.D., PhD, Assistant of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy of FSBEE HE "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov".

Klimentova E.A., Post-Graduate of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy of FSBEE HE "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov".

Isakov S.A., MD, Professor of the Department of Dermato-Venerology of FSBEE HE "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov".

Ryabkov A.N., MD, Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Pharmacy of FSBEE HE "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov".

Voronin R.M., MD, Professor of the Department of Mobilization Training of Public Health and Disaster Medicine of FSBEE HE "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov".

Информация о статье

Поступила 23 марта 2017 г.
Принята в печать 29 мая 2017 г.
Доступна на сайте 6 ноября 2017 г.

Article history

Arrived 23 March 2017
Accepted for publication 29 May 2017
Available online 6 November 2017